

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt 31 octobre 1973, à 15 h 31 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 21 du 24-5-1974.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 9/04.
- (71) Déposant : Société dite : MEIJI SEIKA CO., LTD., résidant au Japon.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Cabinet Chereau et Cabinet Rodes réunis, Conseils en Brevets d'invention,
107, boulevard Péreire, 75017 Paris.
- (54) Procédé de préparation de capsules de gélatine à bonnes propriétés de désintégration pour des
substances pharmaceutiques et nouveaux produits ainsi obtenus.
- (72) Invention de : Toshiyuki Kobayashi, Kensuke Sunazuka, Takeshi Mayama et Akira Okada.
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée au Japon le 1er novembre 1972,
n. 108.876/1972 au nom de la demanderesse.*

La présente invention se rapporte à un procédé pour la préparation de capsules de gélatine ayant une bonne propriété de désintégration.

Il est bien connu que la propriété de désintégration d'une capsule de gélatine est généralement abaissée au fur et à mesure que le temps s'écoule. Cette tendance devient plus prédominante spécialement lorsque la teneur de la capsule comprend les matières suivantes : un sucre réducteur, tel que le glucose, le mannose, le lactose ou analogues, ou une substance, y compris le polyéthylèneglycol, qui produit des aldéhydes peu à peu au fur et à mesure que le temps s'écoule, ou une substance ayant un groupe carbonyle, telle que l'aspirine, la kitasamycine, l'acide maléique, la maridomycine, la midécamycine, l'acide phtalique, la josamycine, la carbomycine, la spiramycine, l'acide succinique, l'érythromycine, l'oléandomycine, l'acide fumarique, l'acétate-phtalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, l'acétate de polyvinyle, le diéthylaminoacétate et un copolymère acrylate de méthyle-acide méthacrylique.

Les conditions pour le test de désintégration des capsules sont prescrites dans la pharmacopée japonaise ou les normes japonaises des produits antibiotiques, et cette aptitude à la dégradation est considérée comme un facteur important pour déterminer l'utilité d'une capsule. A moins que la capsule n'ait une propriété convenable de désintégration, le produit pharmaceutique rempli dans la capsule ne peut pas donner ses effets dans des applications pratiques. La demanderesse a conduit des études importantes pour améliorer la propriété de désintégration de la capsule de gélatine. Des expériences ont indiqué qu'il est presque impossible d'empêcher la capsule de gélatine de se détériorer en fonction du temps en ayant recours à un procédé connu, consistant à utiliser un produit de désintégration comprenant le sel de calcium de carboxyméthylcellulose, la cellulose cristalline ou l'amidon de maïs, ou un agent tensio-actif qui est utilisé séparément ou en combinaison avec ce produit de désintégration.

Selon la présente invention, on prévoit un procédé pour la préparation d'une capsule de gélatine présentant une propriété améliorée de désintégration, caractérisé en ce qu'on ajoute à une substance pharmaceutique, à introduire dans la capsule, un

additif comprenant une protéine telle que la caséine, la gélatine, le collagène, le gluten, le lait écrémé, une protéine de haricot, une diastase ou analogues; un aminoacide tel que l'arginine, l'histidine, la lysine, le tryptophane, la glycine, l'ornithine ou analogues; une substance ayant au moins un groupe aminé, telle que la glucoseamine, la nicotinamide, l'urée ou analogues; un anti-oxydant tel que le bisulfite de sodium, l'hydrosulfite de sodium, le phosphate acide disodique, ou leurs mélanges, et, de ce fait, la dégradation en fonction du temps de la propriété de désintégration de la capsule de gélatine est bien empêchée. Bien que n'étant pas critique, la quantité de l'additif à incorporer est de préférence au-dessus de 0,1 % en poids, en se basant sur la teneur en produit pharmaceutique de la capsule.

La présente invention sera particulièrement illustrée par les exemples suivants.

EXEMPLE 1

20 parties en poids de chlorhydrate de lysine ont été mélangées convenablement avec 70 parties en poids d'amidon et 10 parties en poids de polyéthylèneglycol, dans un mélangeur. Le mélange a été rempli au moyen d'une machine de remplissage dans des capsules de gélatine dure n° 1, en quantité égale à 350 mg/capsule. Ces capsules ont été maintenues à 60°C pendant 2 semaines pour déterminer l'aptitude à la désintégration. Les résultats expérimentaux sont présentés ci-dessous, par comparaison avec des capsules sans additif.

Le liquide utilisé pour la détermination était le liquide n° 1 prescrit dans la pharmacopée japonaise

Additif	Temps de désintégration des capsules	
	Immédiatement après la production	Après maintien à 60°C pendant 2 semaines
Chlorhydrate de lysine	3-5 mn	4-5 mn
Néant	3-5 mn	15-17 mn

EXEMPLE 2

L'exemple 1 a été répété, sauf que le mélange a été remplacé par un mélange de 5 parties en poids de nicotinamide et de 95 parties en poids de glucose, et les capsules dures résultantes ont été maintenues à 60°C pendant 1 semaine. Les résultats expérimentaux sont présentés ci-dessous. Le liquide expérimental utilisé

pour la détermination était le liquide n° 1 prescrit dans la pharmacopée japonaise.

Additif	Temps de désintégration des capsules	
	Immédiatement après la production	Après maintien à 60°C pendant 1 semaine
5 Nicotinamide	2 - 3 mn	3 - 5 mn
Néant	2 - 3 mn	15 - 16 mn

EXEMPLE 3

25 parties en poids de caséine ont été mélangées avec
 10 70 parties en poids de midécamycine et 5 parties en poids de phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose. Le mélange résultant a été rempli dans des capsules en gélatine dure n° 2, en quantité de 250 mg par capsule, de la même manière que dans l'exemple 1. Les capsules résultantes ont été maintenues à 40°C pendant 2 mois et puis immer-
 15 gées dans un suc gastrique artificiel, tel que prescrit dans les normes japonaises des produits antibiotiques pour tester l'aptitude à la désintégration. Les capsules sans additif ont été utilisées comme contrôle. Ce procédé a été répété, sauf que 25 parties en poids de poudre de protéine de haricot isolée ont été utilisées à la
 20 place de la caséine. Les résultats expérimentaux sont présentés ci-dessous.

Additif	Temps de désintégration des capsules	
	Immédiatement après la production	Après maintien à 40°C pendant 2 mois
25 Caséine	2 - 5 mn	2 - 6 mn
Protéine de haricot isolée	2 - 6 mn	2 - 10 mn
Néant	2 - 6 mn	19 - 21 mn

EXEMPLE 4

30 0,1 partie en poids de bisulfite de sodium a été mélangée avec 99,9 parties en poids de kitasamycine. Le mélange résultant a été rempli dans des capsules de gélatine dure n° 5, en quantité de 70 mg/capsule, de la même manière que dans l'exemple 1. De la kitasamycine seule a été également remplie dans les capsules, de la même manière que celle mentionnée ci-dessus. Les capsules rem-
 35 plies résultantes ont été maintenues à 60°C pendant 2 semaines et puis immergées dans l'eau pour déterminer leur propriété de désintégration. Les résultats expérimentaux sont présentés ci-dessous.

2204401

Additif	Temps de désintégration des capsules	
	Immédiatement après la production	Après maintien à 60°C pendant 2 semaines

5	Bisulfite de sodium	2 - 4 mn	4 - 5 mn
	Néant	2 - 4 mn	18 - 19 mn

EXEMPLE 5

20 parties en poids de gélatine ont été mélangées avec 80 parties en poids d'acétylspiramycine. Le mélange a été rempli dans les capsules de gélatine dure n° 2, en quantité égale à 260 mg/capsule. En outre, de l'acétylspiramycine seule a été remplie de la même manière que celle mentionnée ci-dessus. Les deux genres résultants de capsules ont été maintenus à 40°C pendant 2 mois et puis immergés dans l'eau pour déterminer leur aptitude à la désintégration. Les résultats expérimentaux sont présentés ci-dessous.

15	Additif	Temps de désintégration des capsules	
		Immédiatement après la production	Après maintien à 40°C pendant 2 mois
	Gélatine	3 - 4 mn	5 - 8 mn
	Néant	3 - 4 mn	17 - 20 mn

20 EXEMPLE 6

5 parties en poids de diastase et 5 parties en poids de chlorhydrate de lysine ont été mélangées avec 85 parties en poids de glucose et 5 parties en poids d'acide maléique. Le mélange a été rempli dans des capsules de gélatine dure n° 1, en quantité de 360 mg/capsule. Un mélange de 85 parties en poids de glucose et de 5 parties en poids d'acide maléique a été, en outre, rempli séparément dans les capsules, de la même manière que celle mentionnée ci-dessus. Les deux genres de capsules résultantes ont été maintenus à 60°C pendant 1 semaine et immergés dans le liquide n° 1 prescrit dans la pharmacopée japonaise pour déterminer leurs propriétés de désintégration. Les résultats expérimentaux sont présentés ci-dessous.

35	Additif	Temps de désintégration des capsules	
		Immédiatement après la production	Après maintien à 40°C pendant 1 semaine
	Diastase et chlorhydrate de lysine	2 - 4 mn	5 - 6 mn
38	Néant	3 - 4 mn	18 - 22 mn

EXEMPLE 7

15 parties en poids de gélatine et 15 parties en poids de phosphate acide disodique ont été mélangées avec 70 parties en poids de midécamycine. Le mélange a été rempli dans les capsules de gélatine dure n° 2, en quantité de 250 mg/capsule, de la même manière que dans l'exemple 1. En outre, de la midécamycine seule a été remplie dans les capsules, de la même manière que celle mentionnée ci-dessus. Les deux genres de capsules résultantes ont été maintenus à 60°C pendant 2 semaines et immergés dans un suc gastrique artificiel prescrit dans les normes japonaises de produits antibiotiques, pour déterminer l'aptitude à la désintégration des capsules. Les résultats expérimentaux sont présentés ci-dessous :

Additif	Temps de désintégration des capsules	
	Immédiatement après la production	Après maintien à 60°C pendant 2 semaines
15 Gélatine et phosphate acide disodique	3 - 4 mn	3 - 7 mn
Néant	3 - 5 mn	19 - 22 mn

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de variantes et de modifications qui apparaîtront à l'homme de l'art.

REVENDEICATIONS

- 1 - Procédé de préparation d'une capsule de gélatine ayant une bonne propriété de désintégration, caractérisé en ce qu'on entoure une dose avec un additif pharmaceutiquement acceptable, choisi dans le groupe se composant d'une protéine, d'un amino-
5 acide, d'une substance ayant au moins un groupe aminé, d'un anti-oxydant, de phosphate acide disodique et de leurs mélanges.
- 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la protéine pharmaceutiquement acceptable est choisie dans
10 le groupe se composant de caséine, de gélatine, de collagène, de gluten, de lait écrémé, d'une protéine de haricot et de diastase.
- 3 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide aminé pharmaceutiquement acceptable est choisi dans le groupe se composant d'arginine, d'histidine, de lysine, de trypto-
15 phane, de glycine et d'ornithine.
- 4 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la substance pharmaceutiquement acceptable ayant au moins un groupe aminé est choisie dans le groupe se composant de glucosamine, de nicotinamide et d'urée.
- 20 5 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'anti-oxydant pharmaceutiquement acceptable est le bisulfite de sodium ou l'hydrosulfite de sodium, ou un mélange de bisulfite de sodium et d'hydrosulfite de sodium.
- 25 6 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'additif pharmaceutiquement acceptable est un mélange de diastase et de lysine.
- 7 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'additif pharmaceutiquement acceptable est un mélange de gélatine et de phosphate acide disodique.
- 30 8 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité d'additif pharmaceutiquement acceptable est supérieure à 0,1 % en poids, en se basant sur le contenu de la capsule.
- 9 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la protéine pharmaceutiquement acceptable est la caséine ou la
35 gélatine, ou une protéine de haricot.
- 10 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'acide aminé pharmaceutiquement acceptable est la lysine.
- 38 11 - Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce

que la substance pharmaceutiquement acceptable est la nicotinamide.
12 - A titre de produits industriels nouveaux, capsules
de gélatine obtenues par le procédé selon l'une quelconque des re-
vendications 1 à 11.